

博士学位申請論文要約

博士学位申請論文名

Nab-Paclitaxel maintenance therapy following carboplatin + nab-paclitaxel
combination therapy in chemotherapy naïve patients with advanced
non-small cell lung cancer ; multicenter, open-label, single-arm phase II trial

(日本語訳)

化学療法未施行ⅢB/Ⅳ期非小細胞肺癌に対する Carboplatin + nab-Paclitaxel
併用療法後の nab-Paclitaxel 維持療法の Phase II 試験

掲載名 (巻、頁、発行年)

「INVESTIGATIONAL NEW DRUGS 」 2018; 36(5):903-910

[DOI: <https://doi.org/10.1007/s10637-018-0617-6>]

【目的】

CBDCA(Carboplatin) + nab-PTX(Paclitaxel)療法は、StageⅢB/Ⅳの未治療非小細胞肺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、コントロール群である CBDCA + PTX 療法に対して、奏効率(RR)の点で優越性を、無増悪生存期間(PFS)と全生存期間(OS)の点で非劣性を証明したレジメンである。また、この試験で有害事象が少ない傾向にあることが示された。本試験を実施した時点において、維持療法としての nab-PTX 療法のエビデンスはなく、本試験は CBDCA + nab-PTX 療法後の維持療法として nab-PTX 療法の有効性と安全性を検討することである。

【対象と方法】

対象は、20 歳以上の StageⅢB/Ⅳの未治療非小細胞肺癌患者で、パフォーマンス・ステータスが 0-1、標的病変があり主要な臓器機能が保たれ、心電図異常や末梢神経障害がなく、12 週間以上の予後が予測される症例とした。方法としては、CBDCA(AUC 6)を Day1 に、nab-PTX(100mg/m²)を Day1,8,15 に点滴投与するというスケジュールの治療を 4 週間毎に 4 コース繰り返し、効果ありと判断された症例では nab-PTX 単剤での同スケジュール治療を増悪が見られるまで継続した。主要評価項目は維持療法開始後の PFS で、副次評価項目は RR、OS、安全性(末梢神経障害を始めとする)、維持療法への移行率とした。

これまでの維持療法を検証した臨床試験の結果より、維持療法開始後の PFS 期待値を 6.0 ヶ月、閾値 PFS3.0 ヶ月、片側 $\alpha=0.05$ 、 $1-\beta=0.75$ とし、正規近似法に基づいて必要症例数を算出すると 35 例となる。脱落症例を考慮し、40 例を登録することとした。2 年間の登録期間と 2 年間の追跡期間を設定し、試験を実施した。

【結果】

40 症例が登録され、うち 1 例の脱落があり 39 例での解析となった。19 例(48.7%)の症例が導入 4 コースを完遂し、15 例(38.5%)の症例が維持療法へ移行した。維持療法開始後の PFS は 6.5 (90%信頼区間: 1.4-11.4) ヶ月であった。OS 中央値は 12.6(95%信頼区間: 7.4-not reached) ヶ月であった。5%以上の症例にみられた Grade3 以上の有害事象としては、好中球減少(55.0%)、貧血(15.0%)、発熱性好中球減少症(5.0%)であったが、いずれも維持療法によって増加したものはなかった。

本試験において、PFS は 6.5 ヶ月と維持療法の先行研究 (PARAMOUNT 試験; 維持療法開始後で 4.1 ヶ月) よりも長く、また CBDCA + nab-PTX 療法の既存の臨床試験 (CA031 試験; 導入療法のみで 4.1 ヶ月) と比較しても長く、全奏効率も 41.0%と CA031 試験と比べ良好な結果であった。

維持療法への移行率が想定した 75%よりも低く実際には 38.5%に留まったため、統計学的に有意な効果は証明できなかったが、維持療法へ移行できた症例に関しては良好な成績が得られた。この維持療法への移行率の低さに関しては、PARAMOUNT 試験を始めとする維持療法の positive study の年齢中央値がいずれも 60 歳ほどであったのに対し、本試験では 68 歳と比較的高齢であったことが要因の一つである可能性はある。しかし今後、nab-PTX 維持療法へ移行できる患者群を検証することができれば有望な治療レジメンの一つとなる可能性がある。

【結論】

CBDCA + nab-PTX 療法後の nab-PTX 単剤維持療法は、進行期非小細胞肺癌の症例における治療選択肢のオプションとなりうるレジメンであると考えられる。

【参考文献】

1. Siegel R, Miller KD, Jemal A (2018) Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 68: 7-30.
2. Molina JR, Yang P, Cassivi SD et al (2008) Non-small cell lung cancer: Epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 83: 584-594.
3. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y et al (2008) A Japanese Lung Cancer Registry Study -Prognosis of 13,010 Resected Lung Cancers-. *J Thorac Oncol* 3: 46-52.
4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al (2002) Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346: 92-98.
5. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K et al (2007) Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 18: 317-323.
6. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group (2008) Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 26: 4617-4625.
7. Belani CP, Barstis J, Perry M et al (2003) Multicenter, Randomized Trial for Stage IIIB or IV Non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol* 21: 2933-2939.
8. Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, et al (2006) Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer* 52: 155-163.
9. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M et al (2012) Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 13: 247-255.
10. Westeel V, Quoix E, Moro-Sibilot D et al (2005) Randomized study of maintenance

vinorelbine in responders with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 97: 499-506.

11. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP et al (2009) Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 27: 591-598.

12. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al (2009) Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 374: 1432-1440.

13. Sandler A, Gray R, Perry MC et al (2006) Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355: 2542-2550.

14. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A et al (2013) Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol* 31: 3004-3011.

15. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA et al (2012) Weekly nab-Paclitaxel in Combination With Carboplatin Versus Solvent-Based Paclitaxel Plus Carboplatin as First-Line Therapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Final Results of a Phase III Trial. *J Clin Oncol* 30: 2055-2062.

16. Satouchi M, Okamoto I, Sakai H et al (2013) Efficacy and safety of weekly nab-paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 81: 97-101.

17. Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, et al (2014) Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 25: 1044-1052.

18. Renschler MF (2013) nab-paclitaxel plus carboplatin patients with squamous cell (SCC) non-small cell lung cancer (NSCLC): Analysis of patients treated beyond 4 cycles in pivotal phase III trial. International Association for the Study of lung Cancer (IASCL).

Available from URL: https://library.iaslc.org/search-speaker?search_speaker=15899 [accessed March 25, 2018]